

BEHANDELING VAN KLEINE LENGTE BIJ KINDEREN MET GROEIHORMOONDEFICIËNTIE

Sectieleidraad opgesteld door de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, bedoeld voor kinderarts-endocrinologen

Vastgesteld 14-12-2012

Revisie 25-9-2015

INLEIDING

Doel van de behandeling is het zodanig verbeteren van de lengtegroei van kinderen met groeihormoon-deficiëntie, dat daardoor op volwassen leeftijd een normale lengte wordt bereikt, m.a.w. een lengte binnen de populatie range (ref: Groeidiagram 1 - 21 jaar meisjes/jongens gebaseerd op het Vijfde Landelijke Groei-onderzoek 2010, TNO/LUMC) en tevens een optimale botdichtheid en lichaamssamenstelling.

Voor algemene informatie over groeihormoonbehandeling wordt verwezen naar de sectie leidraad: *Groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland*.

DIAGNOSTIEK

De diagnose is gesteld op grond van vier criteria:

1. Lengtegroeiachterstand en/of afbuigende groeicurve (zoals vastgelegd in de NVK Richtlijn Kleine Lengte 2008)^{1, 2, 3};
2. Een vertraagde skeletrijping;
3. Uitsluiting van andere oorzaken van groeiachterstand dan een tekort aan GH;
4. Tekort aan GH volgens de hieronder beschreven categorieën na uitvoeren van 2 verschillende provocatietesten, waarbij voorbehandeling met geslachtshormonen ('priming') bij prepuberale kinderen dient te worden toegepast bij meisjes ≥ 8 en jongens ≥ 10 jaar volgens onderstaande sectie leidraad.

Sectie leidraad t.a.v. priming:

Het effect van de priming dient te worden gecontroleerd met aanvullend bloedonderzoek tijdens de GH-stimulatietest: SHBG danwel testosteron of oestradiol. Ook wordt na priming bij de GH-stimulatietest het IGF-I opnieuw bepaald.

- A. Meisjes ≥ 8 jaar: Bij een prepuberaal danwel vroegpuberaal meisje (M1-M3): gedurende de 5 dagen voorafgaande aan de groeihormoon provocatietest 2 dd 25 μ g ethinyloestradiol per os.
- B. Jongens ≥ 10 jaar: Bij een pre- danwel vroegpuberale jongen (testisvolume < 8 -10 ml) : 5 dagen voor de groeihormoon provocatietest 100 mg Sustanon-100 i.m. of andriol gedurende 5 dg 2dd 120 mg.

Erkende GH provocatietesten:

- A. Het is toegestaan 2 verschillende GH provocatietesten op 1 dag uit te voeren.
- B. De volgende GH provocatietesten komen in aanmerking voor het stellen van de diagnose GH-deficiëntie:
 - Clonidine test
 - Arginine test
 - Glucagon test
 - L-Dopa / propranolol test

Voor het hertesten van de hypofyse-GH as op jongvolwassen leeftijd kan een Arginine/ GHRH test worden gebruikt.

Voor het stellen van de diagnose GH-deficiëntie moet zijn voldaan aan de diagnostische criteria 1, 2, en 3. Op grond van het criterium 4 kunnen vervolgens zeven categorieën worden onderscheiden naar de mate van waarschijnlijkheid voor het bestaan van een GH-deficiëntie (zoals vastgelegd in de Beoordelingsrichtlijn⁴):

Tabel 1. Indeling GHD naar zekerheid van de diagnose

Categorie 1	GH-piek <5 mE/L en IGF-I < -2 SDS	Zeker deficiëntie
Categorie 2	GH-piek <10 mE/L en IGF-I < 0 SDS	Vrijwel zeker deficiëntie
Categorie 3	GH-piek <10 mE/L en IGF-I > 0 SDS of GH-piek 10-20 mE/L en IGF-I < 0 SDS	Waarschijnlijk partiële deficiëntie
Categorie 4	GH-piek 20-30 mE/L en IGF-I < -2 SDS	Mogelijk partiële deficiëntie
Categorie 5	GH-piek 20-30 mE/L en IGF-I tussen -2 SDS en 0 SDS	Deficiëntie weinig waarschijnlijk
Categorie 6	GH-piek > 20 mE/L en IGF-I > 0 SDS	Deficiëntie onwaarschijnlijk
Categorie 7	GH-piek > 30 mE/L en IGF-I < -2 SDS	Mogelijk NSD*, GH-resistentie of bio-inactief GH

*NSD: Neurosecretoire dysfunctie

Indeling in de categorieën 1 t/m 4 biedt voldoende zekerheid voor de diagnose GH-deficiëntie en is als vaststaande indicatie voor behandeling met GH te beschouwen. Indien sprake is van indeling in categorie 5, dan is behandeling alleen aangewezen in geval van sterke klinische aanwijzingen voor GH-deficiëntie. Voor categorie 7 geldt dat behandeling met GH alleen is aangewezen indien er in de IGF-I generatietest een voldoende oploop is van de IGF-I concentratie (zie sectie leidraad van de Adviesgroep Groeihormoon).

Voor patiënten met een status na verwijdering van de hypofyse geldt dat een GH-stimulatietest niet hoeft te worden verricht indien het IGF-I verlaagd is (<-2 SDS) en indien er additionele uitval is van andere hypofyse-assen.

Een randvoorwaarde voor de behandeling is dat er nog voldoende groeimogelijkheid moet bestaan en dat er geen andere complicerende factoren aanwezig mogen zijn die het behandelresultaat te zeer kunnen beperken.

GHD in het eerste levensjaar

Bij pasgeborenen wordt de diagnose gesteld in overeenstemming met de "Sectie leidraad endocriene evaluatie pasgeborenen" van de Adviesgroep Groeihormoon. Er zijn incidentele gevallen, waarin het direct starten van groeihormoon noodzakelijk blijkt te zijn, zonder dat er tijd is voor aanvullende diagnostiek. Hiermee wordt met name bedoeld op kinderen met een zeer sterke verdenking op een panhypopituitarisme met persisterende hypoglycaëmieën ondanks substitutie met hydrocortison en L-thyroxine. De werkgroep is van mening dat in deze gevallen direct gestart kan worden met groeihormoon (na het afnemen van GH-monsters tijdens hypoglycaëmie). Bij twijfel over de diagnose dient op de leeftijd van 3 jaar alsnog een groeihormoonstimulatietest plaats te vinden nadat de GH-behandeling gedurende 1 week gestaakt is. Dit dient tijdens een klinische opname plaats te vinden in verband met het risico op hypoglycaëmieën.

BEHANDELING

Groeihormoonbehandeling starten met een dosis van 0,7 -1,0 mg/ m² per dag (0,023 – 0,033 mg/kg/dag), toegediend via subcutane injecties 's avonds voor het slapen. Op geleide van groei en IGF-I waarden kan de dosering 3-4 maandelijks worden aangepast.

In geval van een GH-deficiëntie dienen een ACTH-deficiëntie, gonadotrofine-deficiëntie, TSH-deficiëntie en een ADH-deficiëntie te worden uitgesloten danwel te worden behandeld.

- Substitutie ACTH-deficiëntie

Glucocorticoid substitutie overwegen bij onvoldoende serum cortisol waarden 's ochtends vroeg of onvoldoende cortisol en cortison metabolieten in een 24 uurs urine. Bijnierdeficiëntie bevestigen middels een glucagon test of een "low dose" ACTH-test. Gebruikelijke dosering hydrocortison: 8 (tot 12) mg/m²/dag. Afspraken maken over het verhogen van de dosering hydrocortison bij stress (koorts, ongeval, vaccinatie of diarree).

- Substitutie schildklierhormoon

Drie maanden na het starten van groeihormoonbehandeling fT4 en TSH bepalen. Bij gebleken hypothyreoïdie substitutie starten. Wees tevoren geïnformeerd over de bijnierschorsfunctie.

- Substitutie bij ADH-deficiëntie

ADH-deficiëntie overwegen bij klachten van polyurie en/of polydipsie. Igv verdenking ADH-deficiëntie is verdere diagnostiek geïndiceerd, de beschrijving hiervan valt buiten het bestek van deze sectieleidraad.

- Inductie van puberteit

LH/FSH-deficiëntie overwegen indien een meisje op de leeftijd van 12 jaar nog geen borstontwikkeling (M2) en een jongen op de leeftijd van 14 jaar nog geen testisontwikkeling (4 ml) toont. Puberteitsontwikkeling klinisch, eens per 6 tot 12 maanden, beoordelen.

Bij meisjes puberteit induceren met een lage dosering oestrogenen, vanaf de leeftijd van 12 jaar, met een startdosis van 17 beta-oestradiol 5 microgram/kg/dag (overeenkomend met een dosis ethinyloestradiol van 0,05 microgram/kg/dag), met tijdens de groeifase een langzame toename van de dosis 17 beta-oestradiol met 2,5 microgram/kg/dag per jaar. Desgewenst kan ook voor andere oestrogeenpreparaten worden gekozen t.b.v. puberteitsinductie (zoals oestrogeenpleisters).

Bij jongens puberteit induceren met een lage dosering testosteron, vanaf de leeftijd van 14 jaar, met een startdosis sustanon-250 van 25-50 mg/3 weken intramusculair of met pregnyl 2x per week 750 E subcutaan. In de volgende jaren wordt de dosis geleidelijk verhoogd naar een uiteindelijke volledige substitutie dosis van 250 mg sustanon /3 weken. Desgewenst kan ook voor andere androgeenpreparaten worden gekozen t.b.v. puberteitsinductie (andriol; tostrangel).

- Remmen van puberteit

Indien een spontane puberteit optreedt op een (vroeg) fysiologische leeftijd bij een geringe lengte SDS kan het toevoegen van een puberteitsremmer worden overwogen. In de literatuur is er (beperkte) evidence dat een dergelijke toevoeging de eindlengte kan verbeteren.

In geval van centrale pubertas praecox wordt het toevoegen van een puberteitsremmer zeer sterk aanbevolen.

FOLLOW-UP

Hoofdbehandelaar is de kinderarts-endocrinoloog (zie Sectieleidraad GH-behandeling bij kinderen). Zoals gebruikelijk bij alle kinderen die worden behandeld met GH zullen ook de kinderen met groeihormoondeficiëntie bij de start en vervolgens elke 3 à 4 maanden op de polikliniek worden gecontroleerd, waarbij minimaal het volgende zal worden verricht:

Elke 3 à 4 maanden:

- anamnese
- lichamelijk onderzoek met controle van spuitplaatsen
- lengtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde Harpenden stadiometer)
- gewichtsmeting (m.b.v. een gestandaardiseerde weegschaal)
- beoordeling puberteitsstadium (volgens Tanner score)
- bloeddrukmeting

Plus elke 12 maanden:

- zithoogtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde zithoogtemeting)
- IGF-I, schildklierfunctie, bijnierfunctie en gonadotrofinen en op indicatie oestradiol/testosteron. Het streven is om de IGF-I waarden $< +2$ SDS te houden. LH/FSH en oestradiol bij een meisje bepalen vanaf de leeftijd van 10 jaar en testosteron bij een jongen vanaf de leeftijd van 12 jaar, bij voorkeur 's ochtends vroeg.

Op indicatie of ieder 2 à 3 jaar

- handfoto ter beoordeling van de botrijping

Evaluatie behandeling eerste jaar

De lengtetoeename in het eerste jaar is sterk afhankelijk van een aantal factoren, in het bijzonder de achterstand die er op dat moment is t.o.v. de lengte van de ouders (target height). Evaluatie van de toename in groei door groeihormoon behandeling gedurende het eerste jaar kan met behulp van de formule van Ranke⁵ en/of de formule van M. de Ridder⁶ (responscriterium (in cm) 1e jaar: $11 - (0,5 \times \text{leeftijd bij start})$; de formules gelden uitsluitend voor prepuberale kinderen). Het responscriterium van De Ridder is een voor de praktijk opgestelde vereenvoudigde formule gebaseerd op het predictiemodel bij start GH-behandeling. Beide formules zijn richtlijnen/hulpmiddelen bij de klinische interpretatie. Als de lengtegroei in het eerste jaar geringer is, de dosis groeihormoon verhogen op geleide van het IGF-I.

Tijdens de behandeling dient gestreefd te worden naar IGF-I waarden die niet boven +2 SDS uitkomen. In geval van onvoldoende groei dan wel vroege puberteitsontwikkeling kan ervoor gekozen worden hogere IGF-I waarden te accepteren.

Evaluatie tweede jaar

Monitoren van de respons op groeihormoonbehandeling gedurende het tweede jaar kan met behulp van de formule van M. de Ridder⁶ (responscriterium (in cm) 2e jaar: $8 - (0,26 \times \text{leeftijd bij start})$; de formule geldt uitsluitend voor prepuberale kinderen). Als een kind op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd, dus als het lengteverlies gering is, hoeft alleen in het eerste jaar een inhaalgroei op te treden, waarna een normale groei volgt.

Evaluatie GH-secretie

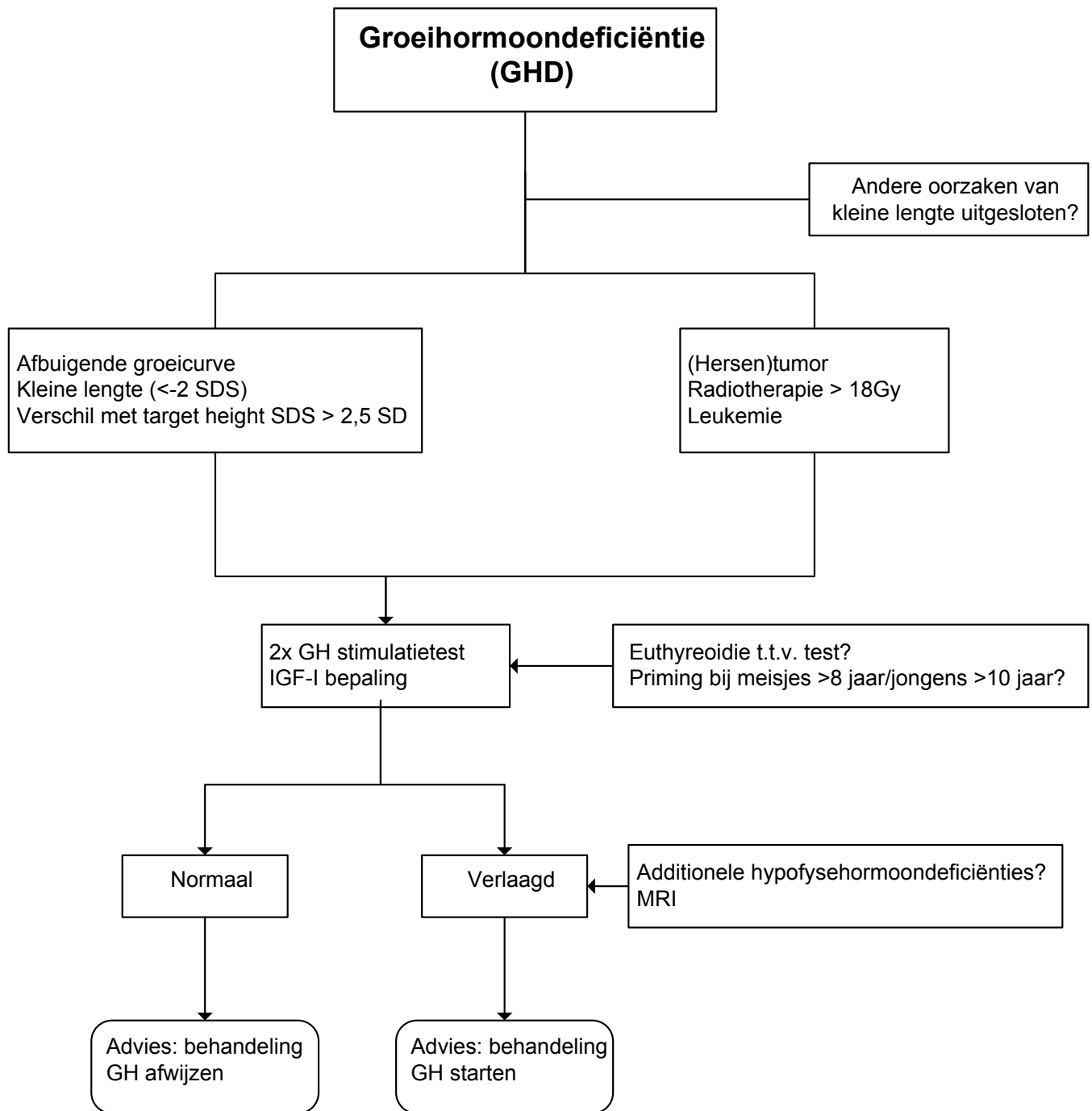
Herevaluatie van de GH-secretie dient mid-puberteit plaats te vinden, aangezien de GH-secretie bij 70-80% van de kinderen met een idiopathische geïsoleerde GH-deficiëntie bij hertesten na GH-behandeling normaal is (Darendeliler⁸). Er wordt geadviseerd de groeihormoonbehandeling minimaal 1 maand te stoppen en dezelfde groeihormoon testen te verrichten als bij het stellen van de diagnose. Indien de uitslag van de test aan de zelfde criteria voldoet als voor aanvang van de behandeling, is er sprake van GH-deficiëntie en wordt GH-behandeling gecontinueerd. Indien de uitslag een adequate GH-secretie laat zien, wordt voor elke patiënt op basis van de behaalde lengte, voorspelde lengte en voorkeur van patiënt en ouders besloten wat de beste behandelstrategie zal zijn.

- Criteria voor hertesten mid-puberteit:
 - Idiopathische geïsoleerde GH-deficiëntie
 - Tanner stadium G3-G4/testisvolume > 12 ml bij jongens (botleeftijd 13-16 jaar)
 - Tanner stadium M3-M4 bij meisjes (botleeftijd 11-14 jaar)

Staken van groeihormoonbehandeling

Als de groeisnelheid gemeten over de laatste maanden kleiner is dan 1 cm per 6 maanden (c.q. omgerekend kleiner dan 2 cm per jaar), en/of bij sluiting van de groeischijven wordt de GH-behandeling gestaakt. Indien hertesten van de GH-secretie niet heeft plaats gevonden mid-puberteit, verdient het aanbeveling om een GH provocatietest uit te voeren tenminste één maand na staken van GH-behandeling, volgens het protocol voor volwassenen met verdenking op GH-deficiëntie.

BESLISBOOM AANVRAAG GH-BEHANDELING, GHD



REFERENTIES

1. NVK Richtlijn Kleine Lengte. 2008.
2. Jgz-richtlijn: Signalering van en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte. Mascha Kamphuis, Nen Heerdink Obenhuysen, Paula van Dommelen, Stef van Buuren en Paul H. Verkerk. NTVG 2010; 154:A2366.
3. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, van Buuren S. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Arch Dis Child. 2008;93:212-7.
4. Beoordelingsrichtlijn aanspraak somatropine. College voor Zorgverzekeringen (juli 2005).
5. Ranke, Michael B. et al. The Potential of Prediction Models Based on Data from KIGS as Tools to Measure Responsiveness to Growth. Hormone Research 2001; 55(suppl 2):44-48.
6. De Ridder, MA, Stijnen T, et al. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 925-931.
7. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):3990-3.
8. Darendeliler, F, Spinu, I et al. Reevaluation of growth hormone deficiency during and after growth hormone (GH) treatment: diagnostic value of GH tests and IGF-I and IGFBP-3 measurements. J Pediatr Endocrinol Metab 2004. 17(7): 1007-1012.